

Städtisches Adolf-Weber-Gymnasium

München

Abiturjahrgang 2000/2002

Facharbeit

aus dem

Leistungskurs Biologie

Kurs: 3 B 2

**Thema: Transmissible Spongiforme Enzephalopathien:
Eine neue Klasse infektiöser Krankheitserreger
Geschichte, Symptome, Erreger, Infektion**

Kursleiter: Herr Dr. Libera

Verfasser: Marion Walther

Abgeliefert am: 1. Februar 2002

Note: _____

in Punkten: _____

Unterschrift des Kursleiters

Gliederung

	Seite
1. Einleitung	3
2. Die Krankheit und ihr Erreger	4
3. Prionen	5
3.1. Eigenschaften, Struktur und Funktion der Prionen	5
3.2. Hypothesen zur Vermehrung	9
3.2.1. Prion-only-Hypothese	9
3.2.1.1. Heterodimer-Modell	10
3.2.1.2. Polymerisations-Modell	11
3.2.2. Virus-Hypothese	12
3.3. Prionstämme und Artbarriere	13
3.4. Nachweis der Prionen	14
4. Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE)	15
4.1. Tier	15
4.1.1. Scrapie	15
4.1.2. Transmissible Mink Enzephalopathie (TME)	16
4.1.3. Chronic Wasting Disease (CWD)	17
4.1.4. Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE)	18
4.1.5. Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)	18
4.2. Mensch	20
4.2.1. Kuru	20
4.2.2. Gerstmann- Streussler- Scheinker- Syndrom (GSS)	21
4.2.3. Fatale Familiäre Insomnie (FFI)	22
4.2.4. Creutzfeldt- Jakob- Krankheit (CJK)	22
4.2.4.1. erblich	23
4.2.4.2. sporadisch	23
4.2.4.3. iatrogen	23
4.2.5. neue Variante der Creutzfeldt- Jakob- Krankheit (nVCJK)	24
4.2.6. Unterschiede zwischen CJK und nVCJK	25
4.3. Zusammenhang zwischen nVCJK und BSE	26
4.4. Therapien	27
5. Der Weg der Prionen ins Gehirn	27
6. Ausblick	28
Quellenangaben	30
Anhang: Stanley Prusiner, Entdecker der Prionen	32

1. Einleitung

Prionenkrankheiten gibt es wahrscheinlich schon sehr lange, sie wurden nur nicht als solche erkannt. Bereits 1732¹⁾ wurde die als Traberkrankheit, der Name kommt von den Koordinationsstörungen des Körpers, oder Scrapie (engl. Kratzen) bezeichnete Erkrankung in der Medizinwelt erwähnt. Sie tritt bei Schafen und Ziegen auf und äußert sich vor allem durch einen starken Juckreiz, dem das Tier durch Kratzen an Objekten nachgeht. Am Ende des Krankheitsverlaufs sterben die Tiere qualvoll.

Das Interesse an diesen außergewöhnlichen Krankheiten nahm in den letzten Jahrzehnten zu, als immer mehr Symptome mit Prionen in Verbindung gebracht wurden. Die BSE-Epidemie in Großbritannien brach 1984¹⁾ aus und befiel Rinder im ganzen Land. Spätestens seit Ende 2000¹⁾ kennt und fürchtet auch in Deutschland jeder BSE, die wohl bekannteste Prionenkrankheit. Zu dieser Zeit wurde der erste BSE-Fall in Deutschland dokumentiert, obwohl es von den Politikern quasi ausgeschlossen worden war, dass die Rinderseuche nach Großbritannien und der Schweiz auch Deutschland befällt.

Ständig neue Nachrichten mit den unglaublichsten Geschichten stürzen auf uns ein. Wörter und Abkürzungen wie TSE, Prionen, Scrapie und CJK gehören zu unserem alltäglichen Vokabular. Aber kaum einer weiß, was diese Begriffe bedeuten, wie die Krankheiten übertragen werden und wer ihr Überträger ist. Fachinformationen werden kaum geliefert, die verschiedenen Berichte verwirren mehr als sie informieren.

Ist BSE nun gefährlich für den Menschen oder nicht? Darf man nun weiterhin unbesorgt Rindfleisch essen oder nicht?

Fragen, die sehr unterschiedlich beantwortet werden. Wenn sich schon die Experten nicht sicher sind, wie können es dann die Verbraucher sein? Zurückhaltung und Unsicherheit breiten sich aus. Doch mit dem Rückgang der Berichterstattung geht auch die Vorsicht zurück, der Alltag kehrt bei den meisten Verbrauchern wieder ein. Aber die Angst vor der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die seit 1995¹⁾ in Großbritannien auftritt, bleibt. Ist sie berechtigt?

1) www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

2. Die Krankheit und ihr Erreger

Spongiforme Enzephalopathien (Schwammartige Gehirnerkrankungen), heute auch als Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (übertragbare schwammartige Gehirnerkrankungen)²⁾ bezeichnet, treten sowohl beim Menschen als auch bei allen Wirbeltieren auf. Es sind übertragbare Krankheiten, die durch eine langsame, schwammartige Degeneration des zentralen Nervensystems gekennzeichnet sind.

Alle spongiformen Enzephalopathien haben eine Jahrzehnte andauernde Inkubationszeit. Der Krankheitsverlauf ist chronisch-progressiv und führt unausweichlich zum Tod. Demenz, Verhaltens- sowie Sensibilitäts- und Bewegungsstörungen sind die wichtigsten Symptome.

Eine definitive Diagnose ist derzeit erst nach dem Tod möglich. Histopathologische Befunde des Gehirns zeigen Degenerationserscheinungen mit Vakuolisierung, d.h. das Gehirn ist durchlöchert, die Nervenzellen sind zerstört.

Ausgelöst werden die Spongiformen Enzephalopathien durch Prionen (proteinaceous infectious particle = proteinhaltiges infektiöses Agens ohne Nukleinsäure).³⁾ Deshalb werden sie auch als Prionenkrankheiten bezeichnet.

Bevor man den Erreger fand, brachte man die unterschiedlichen Krankheiten nur wegen ihrer ähnlichen Symptome, die auf gleichartigen Ursachen beruhen, miteinander in Verbindung. Man dachte an einen "slow virus", da man keinen lebenden Erreger finden konnte.

In ihrer ursprünglichen Form richten die Prionen im Körper keinen Schaden an. Aus bisher ungeklärten Gründen verändern sie ihre Struktur und werden zu gefährlichen Krankheitserregern. Sie unterscheiden sich von der gesunden Form nur durch ihre Konformation und werden wahrscheinlich deswegen vom Immunsystem nicht als gefährlich erkannt, d.h. es werden auch keine Antikörper gebildet. Die kranke Form setzt sich im Gegensatz zur gesunden Form, die sich außerhalb der Nervenzellen ansiedelt, innerhalb dieser ab und beeinträchtigt deren Funktion. Daraufhin sterben die Zellen ab und es entstehen an ihren Stellen Löcher. Der Krankheitsverlauf endet stets tödlich.

2) www.bml.de/forschungsreport/rep1-97/prionen.html

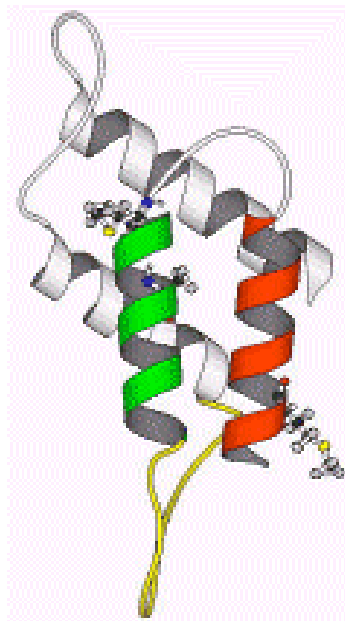
3) www.biokular.de/1999_4/Rinderwahnsinn.html

3. Prionen

3.1. Eigenschaften, Struktur und Funktion der Prionen

Ende der siebziger Jahre entdeckte Stanley Prusiner die Prionen als eine neue Art von Krankheitserregern, deren Natur die Wissenschaft aber schon seit 40 - 50 Jahren beschäftigt.

Bereits 1966 fand die englische Strahlenbiologin Tikvah Alper heraus, dass Prionen eine ungewöhnlich starke Resistenz gegen ionisierende und ultraviolette Strahlung besitzen. Wie sich später herausstellte, überstehen sie auch problemlos formaldehyd- und alkoholhaltige Desinfektionsmittel. Einzig konzentrierte Säuren und Laugen, sowie chlorhaltige Lösungen sind fähig, die Prionen zu zerstören.⁴⁾

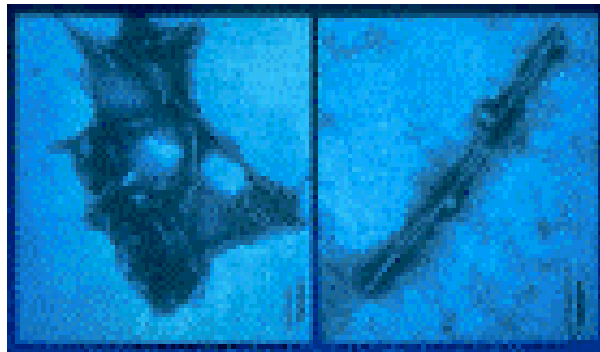


Dreidimensionale Struktur eines Prions - ein gewundenes, gefaltetes Protein
www.lifescience.de/news/article/04917/index.html

Lange Zeit ging man davon aus, dass es sich bei Prionen um einen sogenannten "slow virus" (Begriff von Gajdusek geprägt) handelt, da die von ihnen verursachte Krankheit in ihren Anfängen, d.h. bis zum Auftreten von Symptomen, nur sehr langsam voran schreitet. Diese Hypothese wurde später von Stanley Prusiner entkräftet und sogar ausgeschlossen. Prusiner geht davon aus, dass Prionen keine Nukleinsäure besitzen; und tatsächlich wurde bis jetzt auch keine gefunden.

4) www.genepeace.ch/new/zwei_falsche_prionen.htm

Für die Vermehrung von PrP^{Sc} ist die Produktion von PrP^C nötig. Prionen, als Krankheitserreger die sich vermehren können, widersprechen einem zentralen Dogma der Molekularbiologie. Bisher geht man davon aus, „dass der genetische Informationsfluss immer von der Nukleinsäure zum Protein verläuft“⁵⁾ und dass nur die Nukleinsäure Informationen an die nächste Generation weiterleiten kann.



Prionen unter dem Elektronenmikroskop
www.lifescience.de/news/article/04917/index.html

Prionen sind ein natürlicher Bestandteil in Nervenzellen aller Wirbeltiere. Diese ursprünglichen Prionen bezeichnet man als PrP^C (Prion-Protein cellular). Gehäuft kann man sie im Gehirn und Rückenmark finden. PrP^C befinden sich an der Oberfläche von Ausläufern der Nervenzellen und sind mit GPI-Ankern (Glycophosphatidylinositol)⁶⁾ an der Plasmamembran befestigt. Dort empfangen und verarbeiten sie die elektrischen Signale ihrer Nachbarn.

Über die Funktion der PrP ist man sich immer noch im Unklaren. Sie werden mit der Regelung der inneren Uhr in Verbindung gebracht und sollen bei der synaptischen Übertragung eine Rolle spielen. Laut neuesten Erkenntnissen soll PrP^C an der Feinregelung von Nervenzellen beteiligt sein.⁷⁾

Die genetische Information für das PrP Gen liegt im Erbgut auf Chromosom 20 und das Protein besteht je nach Spezies aus 254 - 273 Aminosäuren.⁸⁾

Das normale PrP^C ist laut Prusiner die Voraussetzung für die Erkrankung und Vermehrung des Erregers. Die infektiöse Form des PrP^C ist das PrP^{Sc} (scrapie Form). PrP^{Sc} kann z.B. zufällig, d.h. durch Mutationen oder durch eine Infektion entstehen.

5) www.biologie.de/Nuetzliches/neuro/prionen/prion_hypothese.html

6) www.biologie.de/Nuetzliches/neuro/prionen/Einleitung.htm (Abschnitt 1.2.3.)

7) www.lifescience.de/news/article/04917/index.html

8) www.genepeace.ch/new/zwei_falsche_prionen.htm

PrP^{Sc} befindet sich im Zellinneren, hauptsächlich wird es aber in den Lysosomen⁹⁾, einem Zellbestandteil, der bei der Verdauung hilft, vermutet.¹⁰⁾ Es ist weitgehend unangreifbar für die Enzyme des Stoffwechsels, d.h. es besteht eine Proteaseresistenz. Nur ein Drittel der Aminosäure-Kette kann durch diese Enzyme verdaut werden. Die unabbaubaren Reste können dann im Gehirn nachgewiesen werden. Die entstehenden amyloiden Ablagerungen (infolge von krankhaften Vorgängen gebildete, komplexe Eiweiß-Polysaccharidkörper uneinheitlicher Zusammensetzung)⁹⁾ können nicht durch proteinabbauende Enzyme zersetzt werden.

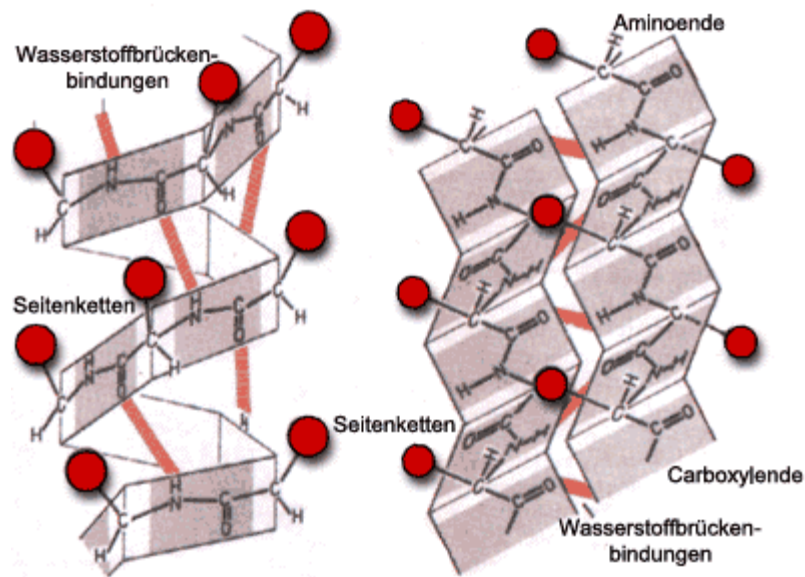


Abb. Von PrP^C (α -Helix-Struktur) und PrP^{Sc} (β -Faltblatt-Struktur)
www.deutschlandmed.de/schwerpunkthemen/bse/bse_mainframe_def.html

Ist im Körper PrP^{Sc} vorhanden, findet seltsamerweise keine Immunreaktion statt. Der Körper erkennt also keinen Unterschied zwischen der normalen und der infektiösen Form der Prionen. Dies liegt daran, dass beide Formen in ihren Primärstrukturen keine Unterschiede zeigen, ebenso besteht kein chemischer Unterschied. Beide haben die gleichen Aminosäuren, entwickeln aber verschiedene Strukturen, d.h. sie sind Konformationsisomere.¹¹⁾

Strukturanalysen haben den Unterschied zwischen PrP^C und PrP^{Sc} gezeigt. Demnach besteht PrP^C zu über 40% aus α -Helix-Strukturen, wohingegen PrP^{Sc} nur zu 30% aus α -Helix-Strukturen besteht, d.h. es erfolgt teilweise eine

9) Brockhaus, Bd. Nr. 1, Seite 523, Bd. Nr. 13, Seite 662

10) www.biokular.de/1999_4/Rinderwahnsinn.html

11) www.genepeace.ch/new/zwei_falsche_prionen.htm

Konformationsumkehr von α -Helix zu β -Faltblatt. Außerdem ergaben Strukturanalysen, dass beide aus 3 α -Helices bestehen.¹²⁾



Bändermodell der Struktur des Prionproteins, die die Position der drei Helices (gelb) und der zwei antiparallelen Faltblätter (türkis) zeigt.
www.biokular.de/1999_4/Rinderwahnsinn.html

Weitere Unterschiede zwischen PrP^C und PrP^{Sc} sind:

	PrP ^C	PrP ^{Sc}
Löslichkeit in H ₂ O	löslich	unlöslich
Infektiosität	nicht infektiös	infektiös
Abbaubarkeit mit Protease K	leicht abbaubar	unverdaulich ist der sog. PrP ²⁷⁻³⁰ Teil; nur das N-terminale Peptid von 20 Aminosäuren kann verdaut werden

¹²⁾ www.biologie.de/Nuetzliches/neuro/prionen/Einleitung.htm

Die Wirkung der Prionen beruht auf einer Abweichung von der normalen Proteinkonformation.¹³⁾ PrP^{sc} ist ein reines Eiweiß mit falscher Form, die der gesunden PrP^c-Form aufgezwungen wird. Dadurch wird eine Kettenreaktion zur Bildung von PrP^{sc} ausgelöst. Es entstehen Ablagerungen, die Nervenzellen sterben ab, das Gehirn wird löchrig, es kommt zum Hirnschwamm.

Das Kennzeichen der Spongioformen Enzephalopathien sind die Ablagerungen im Gehirn. Untersuchen kann man die Prionenkrankheiten mit Hilfe von Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopien, einer Messmethode zur Untersuchung dynamischer Prozesse auf molekularer Ebene. Heilen kann man Spongioformen Enzephalopathien jedoch noch nicht.¹⁴⁾

3.2. Hypothesen zur Vermehrung

3.2.1. Prion-only-Hypothese

Die Prion-only-Hypothese wurde 1982 von Stanley Prusiner postuliert. Er isolierte ein infektiöses Agens, das sich als ein tödliches Protein herausstellte. Eine neue Erregerklasse war geboren. Die Krankheitserreger sind folglich proteinartige Partikel, deren Infektiosität im Labor durch proteinabbauende Verfahren zerstört werden kann. Prusiners Hypothese wurde von der Fachwelt zunächst belächelt. Es war einfach unvorstellbar, dass sich ein Erreger ohne Nukleinsäure vermehren kann.¹⁵⁾

„Nach der Prion-only-Hypothese ist eine Umwandlung von natürlichem PrP^c zum infektiösen PrP^{sc} ein Schlüsselereignis für die Vermehrung des Agens“, die Umwandlung im Organismus ist noch nicht geklärt.¹⁶⁾

Ein Beweis für die Theorie Prusiners wäre die in-vitro Konversion, d.h. die Umwandlung von PrP^c zu PrP^{sc} im Reagenzglas. „Nur so könnte der Einfluss von genetischem Material ausgeschlossen werden.“ Das Experiment wurde bereits durchgeführt, allerdings mit einer nicht im Organismus vorkommenden starken Base, 3M Guanin, die z. B. in Pilzen und Maiskörnern vorkommt. Aber aus diesem Versuch geht hervor, dass PrP^c in PrP^{sc} übergeführt werden kann.¹⁵⁾

13) www.genethik.de/prion_d.htm

14) www.mpibpc.gwdg.de/abteilungen/081/fcs/prions/german.html

15) www.biokular.de/12/PRION1.htm

16) www.genepeace.ch/new/zwei_falsche_prionen.htm

Gegen die Prion-Theorie sprechen aber die TSE-Erregerstämme, auch Prionstämme genannt, die unterschiedliche Inkubationszeiten und Zerstörungsmuster im Gehirn gleicher Organismen auslösen. Das Vorhandensein der verschiedenen Stämme wäre nur mit einer Nukleinsäure vorstellbar. „Es ist nicht klar, wie die Stammeseigenschaften eines einzigen Proteins mit fest definierter Aminosäuresequenz codiert werden sollte.“¹⁷⁾ So ist es vorstellbar, dass neben dem PrP auch andere Faktoren zur Krankheit führen. Prusiner bildete mit seinem Schweizer Kollegen Charles Weismann sogenannte „Knock-out Mäuse“, denen das Gen zur Bildung von PrP fehlt.¹⁸⁾ Diese Tiere sind mit Scrapie nicht infizierbar und übertragen die Krankheit auch nicht,¹⁹⁾ was zeigt, dass für das Auftreten der Krankheit PrP^C notwendig ist. Ein Replikationsmodell, d.h. ein Modell, das die Umwandlung von PrP^C zu PrP^{Sc} erklären soll, muss das Vorhandensein der spontan auftretenden Formen von Prionenkrankheiten sowie die Existenz der verschiedenen Stämme erklären können.¹⁸⁾

Die Prion-only-Hypothese besagt also, dass PrP^C der Träger der Infektion ist und die Umwandlung von PrP^C zu PrP^{Sc} katalysiert. Replikationsmodelle sind das Heterodimer-Modell und das Polymerisationsmodell.

3.2.1.1. Heterodimer-Modell

Das Heterodimer-Modell wurde von Prusiner entwickelt und besagt, „dass PrP^{Sc} durch einen direkten Kontakt die Umlagerung des PrP^C induzieren kann“. Dieser Kontakt führt zur Ausbildung eines Heterodimers, das sich dann in ein Homodimer umlagert. Dieses teilt sich, es entstehen 2 PrP^{Sc}.¹⁸⁾

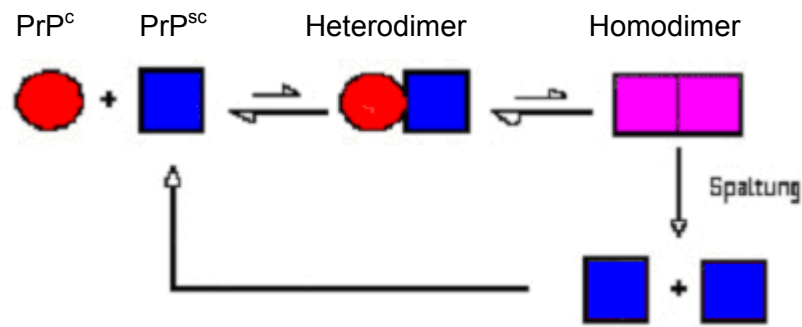
Dieses Modell stellt sporadische Fälle dar, die durch eine spontane Umlagerung oder eine somatische Mutation entstehen. Eine Veränderung der PrP-Sequenz erhöht die Wahrscheinlichkeit der spontanen Umlagerung aufgrund der geringen thermodynamischen Stabilität des Mutanten.

Eine Erweiterung des Heterodimer-Modells stellt das "kooperative Prusiner Modell" dar. Für die Umfaltung von PrP^C sind mehrere PrP^{Sc} nötig. Eine niedrige PrP^{Sc}-Konzentration führt demnach nicht zu einer spontanen PrP^{Sc}-Ansammlung.¹⁹⁾

17) www.biokular.de/12/PRION1.htm

18) www.biologie.de/themenartikel/index.html

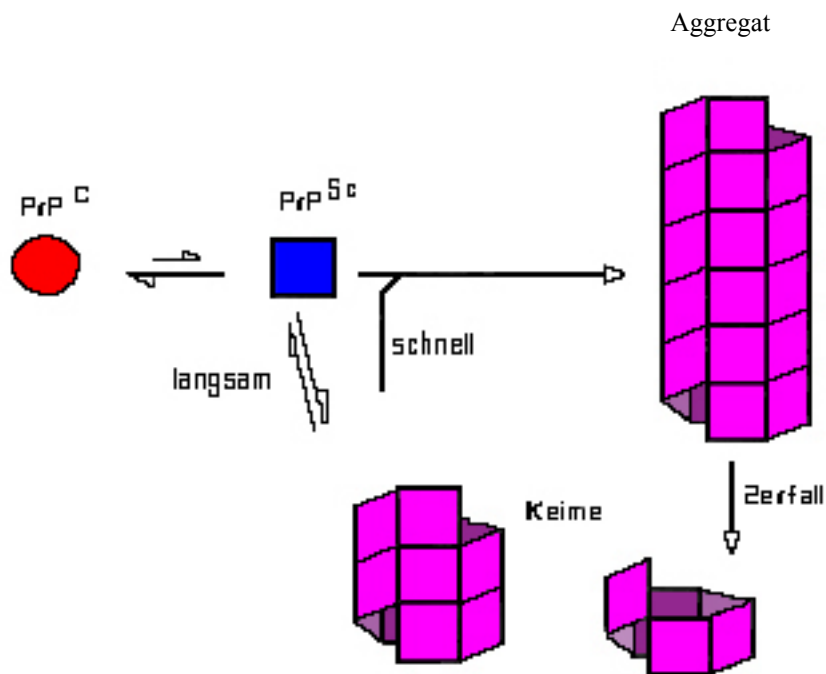
19) www.biologie.de/Nuetzliches/neuro/prionen/Einleitung.htm



Heterodimer-Modell – PrP^{sc} katalysiert die Konformationsumwandlung von PrP^c zu PrP^{sc} über einen heterodimeren Zwischenzustand
<http://www.biologie.de/themenartikel/index.html>

3.2.1.2. Polymerisationsmodell

Das Polymerisationsmodell von Lansbury geht von einem Gleichgewicht von PrP^c und PrP^{sc} aus. Die Umlagerung von PrP^c zu PrP^{sc} ist mit der Anlagerung von weiteren PrP^{sc}-Aggregaten verbunden. PrP^{sc} ist allein nicht stabil, nur die Anlagerung an andere Aggregate macht die Stabilität aus. Zerfallen diese Polymere, erhöhen sie die Anzahl der Keime. Durch die Anlagerung von PrP^{sc} an die Aggregate wird es dem Gleichgewicht entzogen und neues PrP^{sc} muss hergestellt werden, um dieses aufrecht zu erhalten.²⁰⁾



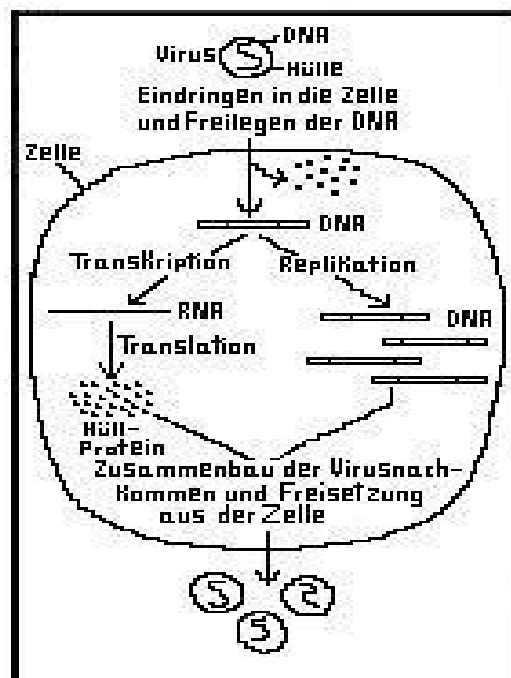
Polymerisationsmodell – PrP^c und PrP^{sc} stehen in einem schnellen Gleichgewicht, wobei die PrP^{sc} durch die Anlagerung an andere Aggregate stabilisiert und dem Gleichgewicht entzogen wird. Durch Zerfall der Aggregate wird die Zahl der Keime erhöht.
<http://www.biologie.de/themenartikel/index.html>

²⁰⁾ www.biologie.de/themenartikel/index.html

3.2.2. Virus-Hypothese

Der Prion-only-Hypothese steht die Virus-Hypothese gegenüber. Hierbei soll es sich bei den Krankheitserregern um ein unkonventionelles Virus handeln, das die verschiedenen Prionstämme erklären würde.

„Das infektiöse Agens besteht aus einer scrapie-spezifischen Nukleinsäure, die von einem vom Wirt kodierten Protein, PrP^{Sc}, umhüllt ist. Dies steht im Gegensatz zu konventionellen Viren, deren Hüllproteine durch die eigene Nukleinsäure kodiert werden. Eine wirtsspezifische Eiweißhülle würde das Fehlen einer Immunantwort, die sich im Organismus üblicherweise gegen Fremdsubstanzen wie Viren zeigt, erklären. Eine scrapie-spezifische Nukleinsäure könnte zeigen, wie sich verschiedenartige Stämme des Scrapie-Erregers in genetisch identischen Wirten vermehren können.“ Die Scrapie-Nukleinsäure wurde noch nicht gefunden.²¹⁾



Der einfachste Fall eines Vermehrungszykluses
(In Wirklichkeit ist kein bekanntes Virus so einfach organisiert)
<http://www.biokular.de/12/PRION1.HTM>

21) Bild der Wissenschaft 3/94, Seite 76, per Post erhalten von BFAV, Insel Riems

3.3. Prionstämme und Artbarriere

Die Prionstämme werden als häufigstes Argument gegen die Prion-Hypothese angebracht. „Die unterschiedlich infektiösen Stämme verursachen trotz genetischer Identität verschiedene Läsionsmuster im Gehirn und besitzen unterschiedlich lange Inkubationszeiten.“ Die Gegner der Prion-Hypothese meinen, dass es sich aufgrund der Prionstämme nur um Krankheitserreger mit Nukleinsäure handeln kann; die Stammesspezifität lässt auf einen Virus schließen. Die Befürworter der Prion-Hypothese argumentieren hingegen damit, dass neben mehreren PrP^C und PrP^{Sc} auch noch weitere Konformationen existieren können.²²⁾

Bei der Artbarriere, auch als Speziesbarriere bezeichnet, fällt eine relativ hohe Resistenz einer Spezies gegen die TSE-Erreger einer anderen Spezies auf. Damit könnte man die extrem langen Inkubationszeiten erklären.²²⁾

Ein Experiment zur Artbarriere führte man mit Mäusen durch, die das PrP-Gen eines Hamsters in sich tragen; nur diese Mäuse sind überhaupt infizierbar. Die transgenen Mäuse bilden dann das infektiöse Hamster PrP^{Sc} und versterben zwei Monate später; die Artbarriere zwischen Maus und Hamster wurde also durchbrochen. Normale Mäuse sind äußerst selten mit Hamster Prionen zu infizieren.²³⁾ Hamster und Maus unterscheiden sich in 16 von 254 Aminosäuren des Prionproteingens. „Die Artbarriere ist um so geringer, je mehr sich das Prion-Protein der Arten ähnelt“²⁴⁾, d.h. je mehr übertragenes PrP^{Sc} und PrP^C des Wirtes sich gleichen, desto wahrscheinlicher ist eine Erkrankung.

Der Versuch mit transgenen Mäusen spricht dafür, dass die Spezies-Barriere in der Primärsequenz begründet ist. „Welchen Einfluss die durch die Primärstruktur bedingte Sekundär- und Tertiärstruktur auf die Artbarriere hat“²²⁾, ist noch nicht geklärt. Ob die bestehende Artenschanke nun stark genug ist, eine Übertragung des Rinderwahnsinns auf den Menschen zu verhindern, ist noch nicht bekannt. Rind und Schaf unterscheiden sich in 7 Positionen, Rind und Mensch dagegen in 30.²³⁾

22) www.biologie.de/Nuetzliches/neuro/prionen/Einleitung.htm (1.5., 1.6.)

23) www.genethik.de/prion_d.htm

24) www.genepeace.ch/new/zwei_falsche_prionen.htm

Was ist aber, wenn nur eine bestimmte Region des Moleküls für das Überwinden der Artenschanke entscheidend ist? Was, wenn das Rinder-PrP gerade in dieser Region dem Menschen-PrP besonders stark ähnelt? Dann könnte eine Übertragung doch wahrscheinlicher sein als der Vergleich der gesamten Aminosäuresequenz annehmen lässt. Genau auf diese Vermutung lässt der Versuch mit dem PrP-Gen hybrider Mäuse, in dem sich menschliche Sequenzen befinden, schließen. Diese transgenen Tiere erzeugen Zwittermoleküle und erkranken nach der Übertragung von Hirngewebe schneller an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder dem Gerstmann-Straussler-Scheinker-Syndrom als Artgenossen mit ausschließlich menschlichem PrP. Genaueres über die Funktionsweise der Artenschanke ist jedoch noch nicht bekannt.²⁵⁾

3.4. Nachweis der Prionen

Bisher ist ein Nachweis der Prionen erst nach dem Tod des Lebewesens möglich. Hierzu wird eine Gehirnprobe entnommen und untersucht.

Seit 1998 wird der „Prionics-Check“ als Schnelltest für BSE eingesetzt. Dieser Test der Firma Prionics dient zum Nachweis der Prionen in Gehirn und Rückenmark. Er ist aber nur bei hochinfektiösen Lebewesen und erst nach dem Tod möglich. Außerdem bietet er keine 100%ige Sicherheit, da eine Erkrankung erst im Endstadium, d.h. bei starkem Befall von infektiösem Prionprotein, erkennbar ist.²⁶⁾

Grundsätzlich gilt für alle Diagnostiktests, dass das normale Prionprotein durch Proteasen abgebaut wird. Zurück bleibt das infektiöse Prionprotein, das von Antikörpern erkannt wird und eine Farbreaktion auslöst.²⁶⁾

Ein neues Testverfahren wurde an der Ludwig-Maximilian-Universität in München entwickelt. Es ist empfindlicher als bisherige Tests und kann bereits geringe Konzentrationen erkennen. Es sind hierfür keine Proben aus dem Gehirn nötig, sondern es reicht aus, Rückenmarksflüssigkeit zu entnehmen. Antikörper die mit einem Fluoreszenzfarbstoff versehen sind, binden sich an die

25) www.genethik.de/prion_d.htm

26) www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

Prionpartikel, dadurch werden die Prionmoleküle markiert. Mit Hilfe eines Laserstrahles kann man den Farbunterschied und somit die Prionen erkennen.²⁷⁾

Die Wissenschaft will einen Bluttest entwickeln, der dann am lebenden Organismus vorgenommen werden kann. Die Schwierigkeit bei der Entwicklung dieses Tests erklärt Prof. Dr. Manfred Eigen: „ Ein Liter Blut enthält einen einzigen Keim von 100.000 Proteinen. Das Gleichgewichtsverhältnis zwischen Keim und Blutmenge beträgt 1 : 10¹⁸. Bisherige Tests erkennen solche geringe Mengen nicht.“²⁸⁾

4. Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE)

4.1. Tier

4.1.1. Scrapie

Scrapie oder auch Traberkrankheit genannt, ist die älteste Form und damit auch der Prototyp der Prionenkrankheiten. Die Traberkrankheit befällt Schafe und Ziegen. Erstmals entdeckt wurde Scrapie 1732 in Großbritannien. 1759 beschrieb sie der Deutsche Leopoldt erstmals detailliert.²⁹⁾ Erste Vermutungen über die Infektion wurden 1848 aufgestellt.³⁰⁾ Demnach sollten sexuelle Überaktivität, Blitzschläge und dergleichen für eine Erkrankung verantwortlich sein. Besnoit und Morel veröffentlichten 1898 die erste neuropathologische Beschreibungen von Scrapie. Sie fanden heraus, dass hochgezüchtete Wollschafe anfälliger sind als Fleischschafe und Landrassen.³⁰⁾ Auch entdeckten sie die charakteristischen Läsionsmuster im Gehirn. Ceillè und Chelle stellten 1936²⁹⁾ fest, dass Scrapie eine Infektionskrankheit ist. 1953 fand Wilson heraus, dass die Erreger der Traberkrankheit im Gegensatz zu Viren Besonderheiten aufweisen; daraus schloss er, dass es sich um einen hartnäckigen Erreger und nicht um einen konventionellen Virus handeln muss. Die experimentelle Übertragung auf stammesgeschichtlich entfernte Tierarten, z.B. vom Schaf auf die Maus, also eine Speziessprung, ist möglich.³⁰⁾

27) www.wunder.de/wdw/special/bse05/

28) Süddeutsche Zeitung vom 30.01.2001

29) www.biokular.de/1999_4/Rinderwahnsinn.html

30) www.bvet.admin.ch/tiergesundheit/d/ausbild_beratung/tierseuchen/bse/wissenschaft/prionenkrankheiten.html

Die Krankheit ist weltweit verbreitet, tritt aber in den verschiedenen Ländern mit unterschiedlicher Häufigkeit auf.³¹⁾

Die Symptome treten erst nach einer Inkubationszeit von 3 - 4 Jahren auf, bis dahin sind die Tiere äußerlich gesund. Der symptomatische Krankheitsverlauf dauert 2 - 6 Monate.³¹⁾ Erste Anzeichen sind Verhaltensveränderungen, die sich mit Aggressivität, Nervosität, Schreckhaftigkeit und Überempfindlichkeit auf Lärm und Berührungen äußern.³²⁾ Außerdem sind Bewegungsstörungen, wie der traberartige Gang, der auf eine Störung des Kleinhirns hindeutet, auffällig. Trotz Nahrungsaufnahme nehmen die Tiere ab. Es treten ebenso Blindheit, Muskelzittern, Erbrechen und Schluckstörungen auf. Ein charakteristisches Symptom ist der Juckreiz, dem die Tiere durch Scheuern und Kratzen an Gegenständen sowie Nagen nachgehen. Dies führt zum Verlust des Wollkleids. Der Krankheitsverlauf ist progressiv und führt zum Tod.³³⁾ Der Mechanismus des Infektionsablaufs ist zum Teil noch unklar. Eine vertikale Übertragung vom Muttertier auf das Lamm ist durch eine Infektion über den Mutterkuchen in der Gebärmutter aber auch durch die Milch vorstellbar. Eine horizontale Übertragung von Schaf zu Schaf kann man sich durch die Verseuchung des Stalls und der Weiden durch die Nachgeburt und das Fruchtwasser erklären. Außerdem vermutet man, dass eine Infektion über infizierte Nahrung möglich sei. Es wird angenommen, dass eine Anfälligkeit genetisch mitbedingt ist.³³⁾

Scrapie ist eine schafspezifische Erkrankung und nicht auf den Menschen übertragbar.³⁴⁾

4.1.2. Transmissible Mink Enzephalopathie (TME)

Diese Prionenkrankheit befällt Zuchtnerze, die zur Pelzgewinnung gehalten werden. Sie ist 1947 erstmals in Wisconsin und Minnesota (USA) aufgetreten und wurde 1965 von Richard Marsh beschrieben. Es gab sporadische Ausbrüche in den USA, in Kanada, Finnland, Deutschland und Russland.³³⁾

31) www.bml.de/forschungsreport/rep1-97/prionen.html

32) www.netdoktor.at/Krankheiten/fakta/scrapie.htm

33) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.3.1., 1.3.2.)

34) www.biokular.de/1999_4/Rinderwahnsinn.html

Als Krankheitsursache vermutet man die Übertragung durch die Fütterung mit rohen Schlachtabfällen von scrapie-infizierten Schafen. Ein experimentelle Nachweis gelang jedoch nicht.³⁵⁾ Es hätte folglich ein Speziessprung vom Schaf auf den Nerz stattgefunden.³⁶⁾

Symptome sind Aggressivität, Verhaltensstörungen, Nachhandataxien und Überempfindlichkeit auf Licht und Lärm. Dies führt zu Immobilität und vermindert die Nahrungsaufnahme, so dass das Tier nach 1 - 2 Monaten stirbt.

Eine Übertragung ist im Versuch oral noch nicht gelungen. Eine Ansteckung kann durch die Injektion von verseuchtem Material unter die Haut, z.B. durch gegenseitige Bisse der Tiere, erfolgen.³⁵⁾

Seit 1985 wurden nach insgesamt 23 Ausbrüchen keine weiteren mehr registriert.³⁶⁾

4.1.3. Chronic Wasting Disease (CWD)

Die Chronic Wasting Disease befällt in Gefangenschaft lebende Maultierhirsche und Rocky-Mountains-Elche. Sie ist Anfang der achtziger Jahre beschrieben worden und wurde außerhalb der USA noch nicht beobachtet.

Die Tiere erkranken meist im Alter von 3 - 4 Jahren. Beim Ausbruch der Krankheit treten Verhaltensveränderungen wie Absonderung von Artgenossen und exzessives Speicheln auf, sowie progressiver Gewichtsverlust, Auszehrung, Schluckbeschwerden und großer Durst. Bei Elchen sind auch Übererregbarkeit, Hyperästhesien und selten Nachhandataxien zu beobachten. Nie tritt jedoch Juckreiz auf. Der Krankheitsverlauf ist progressiv und endet nach einigen Wochen bis Monaten tödlich.

Der Ursprung und die natürliche Übertragung sind nicht bekannt. „Vermutet wird sowohl eine horizontale und als auch eine vertikale Übertragung.“ Die Krankheit wurde experimentell auf andere Tierarten übertragen.

Ungewöhnlich ist die lange Weidekontamination. Eine Elimination der Krankheit von den Gebäuden und den Weiden gelang nach einjähriger Unbesetzung nicht.³⁵⁾

35) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.3.2., 1.3.3.)

36) www.bvet.admin.ch/tiergesundheit/d/ausbild_beratung/tierseuchen/bse/wissenschaft/prionenkrankheiten.html

4.1.4. Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE)

Diese Prionenerkrankung trat zum ersten Mal 1990 bei einer Hauskatze in Großbritannien auf.³⁷⁾ Bis 1999 erkrankten 85 Hauskatzen, 8 Geparde, 3 Pumas, 2 Ozelots und ein Tiger daran. All diese exotischen und in Gefangenschaft gehaltenen Wildkatzen haben zumindest in ihrer Jugend in Großbritannien gelebt. In Nordirland, Norwegen und Lichtenstein ist jeweils ein Fall der FSE aufgetreten.³⁸⁾

Als Krankheitsursache wird BSE vermutet, d.h. der BSE-Erreger ist vom Rind auf die Katze übergesprungen. Diese Vermutung baut auf den sehr ähnlichen pathologischen Erscheinungen im Gehirn von FSE und BSE auf. Die Infektionsquelle wäre demnach mit dem BSE-Erreger kontaminiertes Futter. 1994 wurde die Infektiosität dieser Krankheit nachgewiesen. Die Katzen erkrankten im Alter von 2 - 8 Jahren.³⁷⁾

Die Symptome sind Verhaltensveränderungen wie Aggressivität und Ängstlichkeit, Bewegungsstörungen wie Nachhandataxie und das Unvermögen, Distanzen richtig einzuschätzen. Später kommen Ataxie der Vordergliedmaßen sowie Hyperästhesie, veränderte Körperpflege, vermehrter Speichelfluss und eine abnorme Kopfhaltung hinzu. Beim Puma treten außerdem Gleichgewichtsstörungen und Tremor (Zittern) am ganzen Körper auf. Beim Gepard fällt eine progressive Ataxie, Abmagerung bei anhaltendem Appetit, Niederstürzen und Verkrampfungen der Muskulatur auf. Der Tod tritt nach 2 - 3 Monaten ein.³⁷⁾

4.1.5. Bovine Spongiforme Enzephalopathie

Die BSE, d.h. schwammartige Gehirnerkrankung des Rindes, ist erstmals 1985 in Großbritannien aufgetreten, später auch in Irland, Schweiz, Portugal, Frankreich, Belgien, den Niederlanden, Deutschland, Luxemburg, Österreich und Japan. 1981/82 wurde das Herstellungsverfahren für Tierkörpermehl umgestellt. D.h. von Wiederkäuern stammende Proteine wurden sehr wahrscheinlich nicht mehr zerstört. Dies ist vermutlich die Ursache für den Ausbruch von BSE.³⁷⁾ Außerdem wird die Übertragung durch Milchersatzprodukte, die Kälber bekommen, vermutet.³⁹⁾

37) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.3.6., 1.3.5.)

38) www.vetvir.unizh.ch/bse99/pdf_files/prion99_5_36.pdf

39) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/bse.html

Zum Ursprung von BSE gibt es drei gängige Hypothesen:

- Umweltfaktoren lassen Prionen im Gehirn degenerieren. Demnach sind Organophosphate, die z.B. im Dünger enthalten sind, schuld am Ausbruch von BSE.
- Scrapie wurde durch Kadaververfütterung auf das Rind übertragen.
- Durch spontane Mutation lassen sich die sporadisch auftretenden Krankheitsfällen bei Rindern auf der ganzen Welt erklären. Durch die Verfütterung von Tiermehl hat sich die Krankheit dann ausgebreitet.⁴⁰⁾

1988 wurde die Übertragbarkeit nachgewiesen.⁴¹⁾ Sie ist vom Muttertier auf das Kalb sowie indirekt durch das Futter möglich.⁴²⁾

BSE ist die einzige Prionenerkrankung, die epidemieartig auftritt.⁴³⁾ Von 1987 bis 2000 erkrankten in Großbritannien 180.000 Rinder an Rinderwahnsinn.⁴⁴⁾ Die Tiere zeigen ab einem Alter von 22 Monaten und nach einer Inkubationszeit von 18 Monaten bis mehreren Jahren die ersten Symptome.⁴¹⁾

Die Anfangssymptome sind unspezifische Konditions- und Gewichtsverluste, verminderte Milchleistung, Verhaltens- und Bewegungsstörungen, heftiges Schlagen, Weigerung durch Türöffnungen zu gehen oder den Melkstand zu betreten, Aggressivität und Ängstlichkeit. Später kommen zunehmende Koordinationsstörungen beim Laufen und Stehen, extreme Schreckhaftigkeit auf visuelle und akustische Reize, vermehrte Schmerzempfindlichkeit, Muskelzittern, sowie Lähmungen und Blindheit, die auf das Absterben von Nervenzellen und die Durchlöcherung des Gehirns zurückzuführen sind, hinzu. Die Tiere verenden nach 40 - 60 Tagen.^{41), 42)}

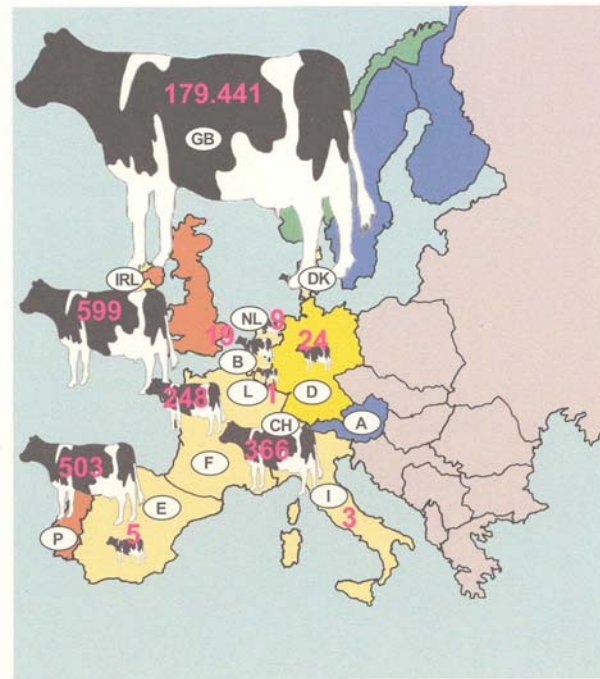
40) Süddeutsche Zeitung vom 08.02.2001

41) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.3.5.)

42) Microsoft Encarta Enzyklopädie - BSE

43) www.biokular.de/1999_4/Rinderwahnsinn.html

44) BSE und die Folgen – Magazin der Bundeszentrale für politische Bildung, April 2001, Seite 8



BSE - Fälle in Europa
Insgesamt 181.221 Fälle, davon 99% in Großbritannien (Stand 29. Januar 2001)
Food, School & Life, Sondernummer BSE Januar 2001; Seite 6

4.2. Mensch

4.2.1. Kuru

Kuru wurde erstmals 1957 beim Fore-Volk in Papua-Neuguinea beschrieben. Sie tritt vorwiegend bei Frauen und Kindern auf.⁴⁵⁾ Es wird vermutet, dass Kuru schon seit Anfang des 20. Jahrhunderts auftritt.⁴⁶⁾ Zwischen 1957 und 1968 starben mehr als 1100 Menschen an dieser Krankheit⁴⁷⁾, d.h. es erkrankten 1% der Einwohner.⁴⁵⁾ Die Ursache war lange unbekannt, bis Charlton Gajdusek herausfand, dass dieses Volk einen rituellen Kannibalismus betreibt, d.h. sie nahmen die Verstorbenen in sich auf, damit diese in ihnen weiterleben können. Während Männer hauptsächlich das Muskelfleisch aßen, verzehrten die Frauen, die das Mahl zubereiteten, das Gehirn.⁴⁷⁾ 1966 gelang es, die Krankheit auf Schimpansen zu übertragen.⁴⁶⁾ Kuru ist vor allem durch kleine Verletzungen der Haut übertragbar und nur geringfügig oral. Der Erreger kommt hauptsächlich im Gehirn vor.⁴⁵⁾ Die Inkubationszeit ist mit 5 - 35 Jahren ungewöhnlich lang.⁴⁶⁾

45) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/kuru.html (1.2.1.)

46) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm

47) www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

Das auffälligste Symptom ist das Muskelzittern. Außerdem treten noch leichte Tremoren am Kopf, Rumpf und Gliedern, Gangunsicherheiten, Muskelschwund, Schlafstörungen, Wahnvorstellungen, Gedächtnisverluste, Aphasie (Unfähigkeit zu sprechen), zunehmende Lähmungen sowie Verhaltensänderungen, wie ungewöhnliche Stimmungsschwankungen und Ausgelassenheit, auf. Bei Untersuchungen des Gehirns wurde festgestellt, dass die graue Hirnsubstanz vakuoläre Degenerationen aufweist und das Kleinhirn stark betroffen ist.⁴⁸⁾ Der Tod tritt nach 3 Monaten bis 3 Jahren ein.⁴⁹⁾

Kuru ist eine Variante der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit. Seit der Aufgabe des Kannibalismus ist keine Neuinfektion mehr aufgetreten.⁵⁰⁾

4.2.2. Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)

Diese Krankheit trat erstmals 1928 bei einer österreichischen Familie auf.⁴⁹⁾ GSS ist eine äußerst seltene Erbkrankheit mit einer Inzidenz von 1:10 Millionen und ist familiär bedingt.⁵¹⁾

1981 gelang der Nachweis der Übertragung auf Labortiere. Somit liegt eine Punktmutation im Prionprotein-codierenden Gen auf Chromosom 20 vor. Die Krankheit wird autosomal dominant weiter gegeben.⁴⁹⁾ Eine Übertragung erfolgt durch Vererbung des veränderten Gens; eine Infektion ist unter natürlichen Bedingungen nicht gegeben.⁵²⁾

Die Krankheit äußert sich mit Schlafstörungen, Wahnvorstellungen, Gedächtnisverlusten, Aphasie (Unfähigkeit zu sprechen), Alexie (Unfähigkeit zu lesen), Lähmungen, Tremor von Kopf, Armen und Beinen, epileptischen Anfällen und Koordinationsstörungen. Gegen Ende hat der Kranke keinen Kontakt mehr zur Umwelt.⁵²⁾ Der Tod tritt nach 2 - 10 Jahren⁴⁹⁾ im Zustand der Enthirnungsstarre ein, d.h. die lebensnotwendigen Funktionen können nicht mehr gesteuert werden.⁵²⁾

Die Betroffenen erkranken in einem Alter von 35 - 55 Jahren.⁴⁹⁾ Weltweit sind 50 Familien bekannt, in denen GSS auftritt.

48) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/kuru.html

49) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.2.1., 1.2.3.)

50) www.biologe.de/Themenartikel/index.html

51) www.zfbm.uni-konstanz.de/lehre/Einfuehrung_II/pppph.html

52) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/gss.html

4.2.3. Fatale Familiäre Insomnie (FFI)

Die fatale familiäre Insomnie (Schlaflosigkeit) wurde erstmals 1986 beschrieben.⁵³⁾ Sie ist ebenso wie GSS eine Erbkrankheit familiären Ursprungs, die auf einer Mutation im Prionprotein-codierenden Gen beruht und autosomal dominant vererbt wird.⁵⁴⁾ Bisher sind nur zwei Familien bekannt, in denen diese Krankheit auftritt.⁵⁵⁾

Seit 1992 gilt die FFI als eigenständiges Krankheitsbild, da gegenüber der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit abweichende Symptomausprägungen zu beobachten sind und eine genetische Disposition die Krankheit verursacht.⁵⁶⁾ Die Übertragbarkeit wurde 1995 bewiesen.⁵³⁾ Die FFI wird durch geschlechtliche Weitergabe des veränderten Erbmateri als übertragen.⁵⁵⁾

Die Krankheit bricht zwischen dem 20. und 71. Lebensjahr aus. Symptome sind nicht therapierbare Schlaflosigkeit, Verhaltensveränderungen, Störungen in den vom Stammhirn gesteuerten Bereichen und kognitiven Fähigkeiten (sinnliche Wahrnehmung). Der Krankheitsverlauf endet nach 7 - 32 Monaten mit dem Tod.⁵³⁾

4.2.4. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)

1920/21 entdeckten Hans-Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) und Alfons Jakob (1884-1931) die CJK.⁵⁷⁾ Die Übertragbarkeit wurde 1968 nachgewiesen. Die CJK ist eine Prionenkrankheit, die in allen Kulturen der Welt mit einer Häufigkeit von 0,5 - 1 pro Million Einwohner vorkommt.⁵³⁾ Die Inkubationszeit beträgt 10 – 30 Jahre.⁵⁵⁾ Die Krankheit bricht zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr aus.⁵³⁾ Jährlich erkranken 2 Millionen Menschen weltweit an CJK.⁵⁸⁾ Eine Übertragung der CJK ist auf dreierlei Weise möglich.

53) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.2.4., 1.2.2.)

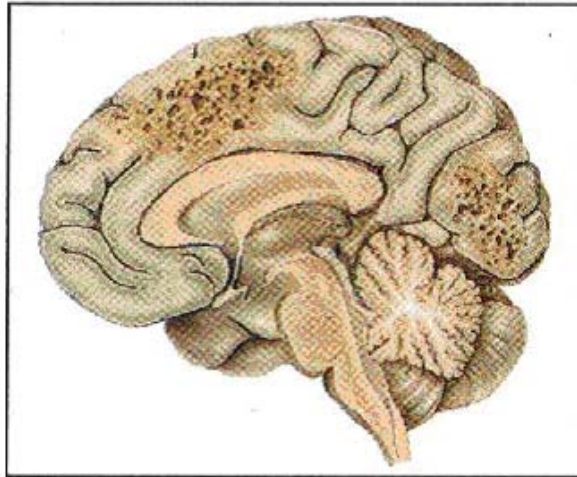
54) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/ffi.html

55) www.zfbm.uni-konstanz.de/lehre/Einfuehrung_II/pppph.html

56) www.biokular.de/1999_4/Rinderwahnsinn.html

57) Microsoft Encarta Enzyklopädie - CJK

58) www.nibis.ni.schule.de/~rs-leer/bse/kercjk.htm



Das menschliche Gehirn ist im Endstadium der CJK wie ein Schwamm durchlöchert
www.nibis.ni.schule.de/~rs-leer/bse/gehirn.htm

4.2.4.1. erblich

An der genetisch bedingten Form der CJK erkranken 5 - 10%. Sie zeigt ein autosomal dominantes Vererbungsmuster.⁵⁹⁾ Die Betroffenen sind bei Ausbruch der Krankheit häufig jünger und die Krankheit verläuft langsamer als bei der sporadischen CJK.⁶⁰⁾

4.2.4.2. sporadisch

Diese Form der CJK betrifft etwa 85% der Erkrankungen.⁶⁰⁾ Sie tritt aufgrund einer spontanen Mutation auf dem Prionprotein-codierenden Gen auf.⁶¹⁾ Die Krankheit verläuft bei der sporadischen Form äußerst schnell.

4.2.4.3. iatrogen

Vereinzelt wird die CJK auch iatrogen, d.h. aufgrund medizinischer Eingriffe, übertragen. Dies ist bei etwa 5% der Fälle. Übertragen wird diese Form durch ungenügend sterilisierte neurochirurgische Instrumente, Transplantationen von Dura mater und Hornhaut oder durch aus der Hypophyse gewonnene Wachstumshormone. Die Krankheit wird von einer Person durch medizinische Eingriffe auf eine andere übertragen. Vermutlich muss zum Auslösen dieser Form der CJK eine Prädisposition vorhanden sein.⁵⁹⁾ Eine Übertragung auf natürlichem Weg ist nicht möglich. Weltweit sind 250 Fälle dieser Form bekannt.⁶⁰⁾ Die Symptome ähneln denen der Kuru.

59) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.2.2.)

60) www.netdoktor.at/Krankheiten/fakta/creutzfeldt-jakob.htm

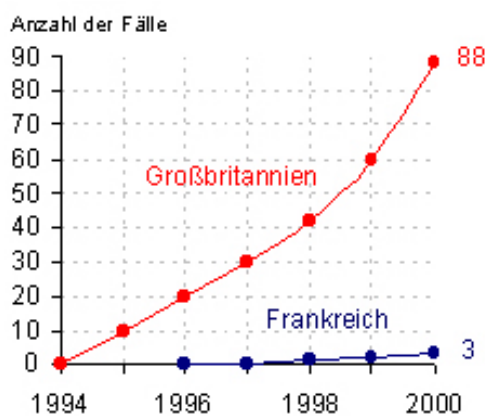
61) Microsoft Encarta Enzyklopädie – CJK

Symptome der CJK sind zunehmende Demenz, Gedächtnis- und Bewegungsstörungen durch Schädigungen im Gehirn, Aphasie, Schluckbeschwerden, Muskelstarre, Gesichtsmuskelkrämpfe sowie schleichende Wesensveränderungen, Interesselosigkeit, sozialer Rückzug, Versagen des Gleichgewichtssinns, Lähmungen, Muskelzucken, Halluzinationen und im Endstadium Starrheit und Koma.⁶²⁾ Die Krankheit führt nach Ausbruch in 2 – 8 Monaten zum Tod.⁶³⁾

4.2.5. Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nVCJK)

Die nVCJK tritt seit Ende 1995 vor allem in Großbritannien auf.⁶³⁾ Bis März 2001 erkrankten dort 95 Menschen, in Frankreich waren es 3 und in Irland einer.⁶⁴⁾ Die nVCJK tritt vor allem bei jungen Menschen im Alter von 16 - 48 Jahren auf. Sie wurde wahrscheinlich durch mit BSE verseuchten Nahrungsmitteln auf den Menschen übertragen. Eine erblich bedingte Genmutation ist nicht bekannt.⁶⁵⁾ Die Inkubationszeit wird auf 5 - 35 Jahre geschätzt. Histopathologisch sind für Kuru typische Ablagerungen zu beobachten.

Zuerst treten psychische Symptome wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen auf. Es kommen Verhaltensveränderungen wie gesteigerte Aggressivität sowie Gedächtnisverluste, Aphasie, Alexie, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression, Muskelzittern, Sensibilitätsstörungen und Gangataxien hinzu. Die Symptome ähneln also stark der CJK.⁶⁵⁾ Der Krankheitsverlauf ist relativ langsam und endet nach 7 - 22 Monaten mit dem Tod.⁶⁵⁾



nVCJK in Großbritannien und Frankreich

http://www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

62) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/cjd.html

63) www.blackwell.de/demos/26332121/kap1.htm (1.2.2., 1.2.5.)

64) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/nvcjd.html

65) www.biologe.de/themenartikel/index.html

4.2.6. Unterschiede zwischen CJK und nVCJK

	CJK	NVCJK
Erkrankungsalter ⁶⁶⁾	Ø 63 Jahre	Ø 29 Jahre
Inkubationszeit ⁶⁷⁾	1-35 Jahre	5-35 Jahre
Krankheitsdauer ⁶⁶⁾	8 Monate, rasch verschlimmernd	14 Monate, langsam fortschreitend
Symptome ⁶⁶⁾	Gegen Ende psychiatrische Auffälligkeit, vorwiegend Bewegungsstörungen	Schon zu Beginn psychiatrisch auffällig, vorwiegend Verhaltensstörungen
Infektionsweg ⁶⁷⁾	Genmutation, Vererbung, medizinische Eingriffe	Orale Aufnahme von verseuchtem Fleisch
EEG ⁶⁸⁾	Typische, große rhythmische Entladungen der Hirnströme	Keine Entladungen
Auffälligkeiten im Gehirn ⁶⁹⁾	Selten Plauebildung, Ablagerungen in den Synapsen	Kugelförmige Plaques, Ablagerungen im Gehirn
Aminosäurekette des Prionproteins am Codon (Position) 129 (normalerweise tritt entweder die Aminosäure Valin oder Methionin auf) ⁶⁹⁾	Mehrheitlich tritt die Aminosäure Methionin homozygot auf	Die Aminosäure Methionin tritt 100% homozygot auf

66) geo 5/99, Seite 156

67) www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

68) www.nibis.ni.schule.de/~rs-leer/bse/cjklexi.htm

69) www.vetvir.unizh.ch/bse99/pdf_files/prion99_5_36.pdf

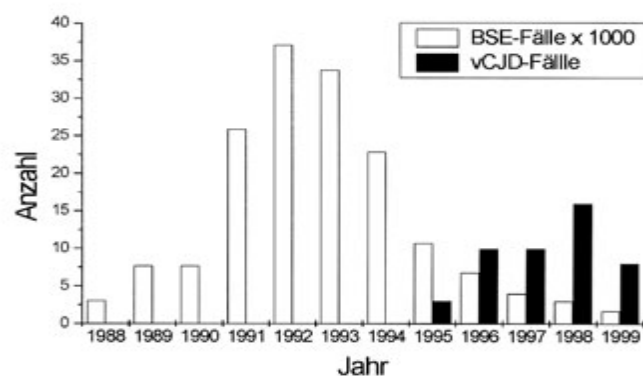
4.3. Zusammenhang zwischen nVCJK und BSE

Eine Übertragung von BSE auf den Menschen, die in Form der nVCJK auftritt, wird aus folgenden Gründen angenommen:⁷⁰⁾

- Die nVCJK tritt vor allem bei jungen Menschen auf.
- Es zeigen sich sehr schnell nach Krankheitsbeginn psychische Symptome.
- „Die Form der veränderten Prionen ähnelt den Prionen der BSE“ mehr als denen der CJK.⁷⁰⁾

Ein Zusammenhang zwischen BSE und nVCJK wurde durch Studien in London und Edinburgh bestätigt. 1997 injizierte man Mäusen das infektiöse Material eines nVCJK-Patienten, andere Mäuse wurden mit den BSE-Erregern von erkrankten Rindern infiziert. Bei beiden Mäusegruppen stimmt die Inkubationszeit ebenso wie die Art der Gehirnschäden und die betroffenen Gehirnregionen überein.⁷¹⁾ Dieser Versuch wurde auch an Affen mit dem gleichen Ergebnis durchgeführt.

Die Forschergruppe in London ist der Meinung, dass die selbe Prionengruppe BSE und nVCJK auslöst. Die Forscher in Edinburgh dagegen denken, dass mehr als 20 verschiedene Gruppen von Prionen vorhanden sind. Über die Ursache ist man sich noch nicht einig.⁷²⁾



Anzahl der BSE-Fälle (x 1000!) und nVCJK-Fälle pro Jahr.
Der Datenbestand reicht bis Ende 9/99.
<http://www.biologie.de/themenartikel/index.html>

70) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/bse.html

71) Microsoft Encarta Enzyklopädie – BSE

72) www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

4.4. Therapien

Für die Behandlung von Prionenkrankheiten sind noch keine spezifischen Therapien bekannt. Um eine Ausbreitung bei Tieren zu verhindern, sollte die Infektionsquelle beseitigt werden, die erkrankten Tiere isoliert und gegebenenfalls notgeschlachtet werden.⁷³⁾ Beim Menschen können Behandlungsmethoden die Symptome der Krankheit mildern.

Vorstellbare Therapien sind folgende:

- Stabilisation der α -Helices des PrP^C durch eine Substanz, die die Zwischenräume dieser besetzt, so dass eine Umwandlung zu β -Faltblatt ausgeschlossen ist.
- Verhinderung der Herstellung von PrP^C, da es nicht sicher ist, dass der Organismus dieses benötigt. Wird es vom Körper nicht gebraucht, kann PrP^C nicht in PrP^{Sc} umgewandelt werden und somit die Kettenreaktion nicht in Gang kommen.⁷⁴⁾

5. Der Weg der Prionen ins Gehirn

Man hat Prionen im Gehirn von Mensch und Tier gefunden. Der Erreger kann experimentell übertragen werden, aber eine Vermehrung außerhalb des Organismus ist noch nicht gelungen.⁷⁵⁾

Über den Transport der Prionen ins Gehirn ist noch wenig bekannt. Es wird angenommen, dass die Erreger über die orale Aufnahme in den Magen gelangen und von dort aus dann weiter in den Darm. Sie werden vom Lymphsystem aufgenommen und in den lymphatischen Organen wie z.B. der Milz und den Lymphknoten vermehrt. Die Prionen gelangen über das Rückenmark bzw. das periphere Nervensystem ins zentrale Nervensystem (ZNS) und somit ins Gehirn. Dort entstehen Ablagerungen, die zum Absterben der Nervenzellen führen. Dies führt zum Tode.⁷⁶⁾

73) www.medicine-worldwide.de/krankheiten/prionenkrankheiten/scrapie.html

74) www.genethik.de/prion_d.htm

75) www.vetvir.unizh.ch/bse99/pdf_files/prion99_5_36.pdf

76) Leopoldina Nachrichten Nr. 4, Seite 2, Beilage der Naturwissenschaftlichen Rundschau, 54. Jahrgang, Heft 5/2001

In einem Experiment fand man heraus, dass Mäuse ohne Immunsystem und mit PrP^c nach direkter Infektion durch Injektion von PrP^{sc} im Gehirn erkranken und PrP^{sc} produzieren. Mäuse ohne PrP^c und ohne Immunsystem erkranken dagegen nicht. Daraus folgerte man, dass nur „PrP^{sc} für die Zellen, die PrP^c produzieren, toxisch ist. Außerdem sind Zellen des Immunsystems sowie PrP^c produzierende Zellen nötig, um den Erreger ins Gehirn zu befördern“. Werden den Mäusen ohne Immunsystem durch Knochenmarktransplantation Lymphozyten und andere Immunzellen übertragen, vermehren sich PrP^{sc} nach der Infektion in der Milz der Tiere. Wie die Prionen vom Darm in die Milz und ins Gehirn gelangen, ist noch nicht geklärt, vermutet werden aber die peripheren Nervenfasern und das ZNS. Mäuse ohne B-Lymphozyten erkranken nicht, deshalb wird das Vorhandensein dieser Lymphozyten für die Gewährleistung der Übertragung angenommen.⁷⁷⁾

Eine Alternative wäre die direkte Wanderung des Erregers vom Mund über die Nervenbahnen ins Gehirn, sie wurde aber noch nicht bewiesen.⁷⁸⁾

6. Ausblick

Die Wirkungsweise der Prionen ist noch nicht geklärt, aber die Forschung geht weiter.

An der Züricher Universität hat eine Forschergruppe herausgefunden, „dass das Plasminogen, ein natürlich vorkommendes Blutprotein, sich selektiv an veränderte PrP^{sc} binden kann“ und so die nVCJK auslöst. Es erfolgt keine Bindung an PrP^c. Tests, die diesen Komplex im Blut nachweisen, könnten so an lebenden Patienten und Tieren durchgeführt werden.⁷⁹⁾

Eine Forschergruppe in Heidelberg untersucht ein ähnliches Gebiet. „Moleküle, die das Plasminogen in die aktivierte Form Plasmin umwandeln“, wurden auf den Nervenzellen im selben Membranabschnitt wie PrP^c gefunden. „Wenn die Plasminogen-Protein-Bindung tatsächlich die Ursache für eine Hirnschädigung ist, wäre eine medikamentöse Blockierung dieses Komplexes“ denkbar. An der Ludwigs-Maximilians-Universität wird derzeit der Prozess der Proteinfaltung untersucht.⁷⁹⁾

77) www.vetvir.unizh.ch/bse99/pdf_files/prion99_5_36.pdf

78) Leopoldina Nachrichten Nr. 4, Seite 2, Beilage der Naturwissenschaftlichen Rundschau, 54. Jahrgang, Heft 5/2001

79) www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

Insgesamt weiß man aber immer noch zu wenig über die Prionen und ihre Mechanismen, um die Krankheiten gezielt behandeln zu können.

Mit Hochdruck wird auch an neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der BSE geforscht. Der Großteil der Forschungseinrichtungen befindet sich in München. Durch die Genforschung erhofft man sich durch Klonierungstechniken BSE-resistente Rinder züchten zu können. Ob diese Tiere dann gesünder für den Menschen sind, ist allerdings eine andere Sache.

In Göttingen und anderen Universitäten im Ausland werden derzeit Affen mit unterschiedlichen Mengen von Hirnsubstanzen BSE-infizierter Rinder gefüttert. Dadurch erhofft man sich Aufschlüsse über den Übertragungsweg des BSE-Erregers.⁸⁰⁾

Es wird aber noch dauern, bis alle Rätsel der Prionen geklärt sind.

80) www.deutschlandmed.de/schwerpunktthemen/bse/bse_mainframe_def.html

Quellenangaben:

Internetadressen:

- <http://www.biokular.de/>
- <http://www.biologe.de/>
- <http://www.blackwell.de/>
- <http://www.bml.de/>
- <http://www.bvet.admin.ch/>
- <http://www.deutschlandmed.de/>
- <http://www.genepeace.ch/>
- <http://www.genethik.de/>
- <http://www.lifescience.de/>
- <http://www.medicine-worldwide.de/>
- <http://www.mpibpc.gwdg.de/>
- <http://www.netdokter.at/>
- <http://www.nibis.ni.schule.de/>
- <http://www.vetvir.unizh.ch/>
- <http://www.wunder.de/>
- <http://www.zfbm.uni-konstanz.de/>

Literaturverzeichnis:

- Bild der Wissenschaft 3/1994, S.74 - 78, per Post erhalten von der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Insel Riems
- Brockhaus Enzyklopädie, 19. Auflage, F.A. Brockhaus GmbH, Mannheim
- BSE und die Folgen - Magazin der Bundeszentrale für politische Bildung, April 2001, Bonn
- Food, School & Life, Sondernummer BSE, Januar 2001, CMA Centrale Marketing - Gesellschaft der deutschen Agrarwirtschaft mbH, Bonn
- Geo 5/1999, S. 155 – 162, Gruner und Jahr AG & Co., Hamburg
- Leopoldina Nachrichten Nr. 4, Beilage der Naturwissenschaftlichen Rundschau, 54. Jahrgang, Heft 5 2001, per Post erhalten von der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Tübingen
- Microsoft Encarta Enzyklopädie 2000 plus
- Rinderwahnsinn BSE, Auswertungs- und Informationsdienst für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (aid)e.V., Bonn
- Süddeutsche Zeitung, Süddeutscher Verlag, München, 2001

Anhang:

Stanley B. Prusiner, Entdecker der Prionen

Stanley B. Prusiner wurde am 28. Mai 1942 in Des Moines/Iowa/USA geboren. Bis 1968 studierte er in Philadelphia/USA Medizin und bildete sich dann in San Francisco/USA zum Neurologen weiter und machte ein Zweitstudium der Biochemie und Kurse in Virologie. Er ist Professor für Neurologie, Biochemie und Virologie an der University of California in San Francisco und Berkeley.⁸¹⁾



Stanley B. Prusiner

<http://www.lifescience.de/news/article/04917/index.html>

Bereits 1972 wandte er sich aufgrund einer Patientin, die an der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit gestorben war, den Hirnkrankheiten zu. Er entwickelte eine völlig neue Theorie über den Erreger der Prionenkrankheiten.

1974 baute er ein Labor an der medizinischen Fakultät in San Francisco auf. Zuerst sollte das infektiöse Agens eines erkrankten Organismus gereinigt und auf seine Zusammensetzung hin untersucht werden. Acht Jahre später hatte er aus dem „Gehirn experimentell infizierter Hamster einen Extrakt isoliert, das fast ausschließlich aus infektiösem Material bestand“. Er führte eine Reihe von Tests durch mit dem Ergebnis, dass die Erreger der Prionenkrankheiten keine Nukleinsäuren enthalten und hauptsächlich aus Proteinen bestehen.⁸²⁾

1982 ging er damit an die Öffentlichkeit. Laut seiner Theorie ist nicht ein Virus für diese Erkrankung verantwortlich sondern bestimmte Proteine - die Prionen! Nach seinem ersten Erfolg wollte er nun herausfinden, wo sich der Bauplan befand.⁸³⁾ Mit seinem Team konnte er 1984 „eine Abfolge von gut einem Dutzend Aminosäuren an einem Ende des isolierten Proteins klären“.⁸²⁾

81) Microsoft Encarta Enzyklopädie – Stanley Prusiner

82) www.genethik.de/prion_d.htm

83) www.medicine-worldwide.de/persoenlichkeiten/prusiner.html

Daraufhin konnten molekulare Sonden gebildet werden mit denen das Prionproteingen aufgespürt werden konnte. Dieses wurde in Hamster- und Mäusezellen nachgewiesen. „Darauf aufbauend konnte es isoliert und kloniert werden“. Wie sich herausstellte, befindet sich das Prionproteingen auf den Chromosomen. Er erkannte, dass das Gen die meiste Zeit aktiv ist und das ohne dass der Organismus erkrankt. Aus dieser Erkenntnis folgte er, dass das Gen in zwei Formen auftritt, in einer normalen, harmlosen und in einer veränderten, krankmachenden. Auf die Unterschiede von beiden Formen kam Prusiner durch die Veränderungen in den infizierten Gehirnen. Er hoffte, sobald das Gen kloniert ist, reines Prionprotein auf gentechnischem Weg herzustellen. So hätte er einen Beweis für seine Hypothese, er musste sich aber 1986 eingestehen, dass sein Plan nicht stimmt.⁸⁴⁾

1988 fand seine Mitarbeiterin heraus, dass menschliche Prion-Erkrankungen vererbt werden können. So konnte er eine genetische Verbindung belegen. Er zeigte, dass nach der Infektion von Mäuseembryonen die Tiere erkranken, d.h. das vom „Prionproteingen codierte Protein ist allein für die Übertragbarkeit des Leidens verantwortlich“.⁸⁴⁾ 1997 erhielt er für seine Erkenntnisse den Nobelpreis für Medizin für die Enträtselung „eines gänzlich neuen Prinzips der Infektion“, obwohl diese noch nicht vollständig bewiesen sind.⁸⁵⁾

Es gibt immer noch Wissenschaftler, die meinen, die Prion-Hypothese sei noch nicht bewiesen. Es ist aber auch noch kein Virus gefunden worden.

84) www.genethik.de/prion_d.htm

85) www.medicine-worldwide.de/persolichkeiten/prusiner.html

Ich erkläre hiermit, dass ich die Facharbeit ohne fremde Hilfe angefertigt und nur die im Literaturverzeichnis angeführten Quellen und Hilfsmittel benützt habe.

München, den 1. Februar 2002

Marion Walther